

<特集「循環器疾患：最近の話題」>

循環器疾患：最近のトピックスと先端医療

松 原 弘 明

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学*

Cardiovascular Diseases:
Hot Topics and Advanced Research Medicine and Innovation

Hiroaki Matsubara

*Department of Cardiovascular Medicine,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

昨今の目覚ましい技術革新は循環器疾患に対する診療内容にも大きな変革をもたらした。2004年に本邦において初めて承認された薬剤溶出性ステントは、その際立った再狭窄率の低さから、今や経皮的冠動脈形成術における標準的デバイスとしての地位を確立している。また、これまで抗不整脈薬に頼ることが多かった不整脈診療においても、アブレーション治療という侵襲的治療手技の飛躍的な発展により、完治を目的としたその適応範囲は著しい広がりを見せている。さらに、重症心不全患者に対する心臓再同期療法への適応は、心臓移植件数が欧米に比べて極めて少ない本邦において、心臓移植や人工心臓植え込み術までの橋渡しとして期待されている。さらに、本学の心血管再生医療チームが中心となって臨床応用した重症虚血下肢に対する血管新生療法は、今や世界中でその有用性が確認されている。現在、患者心臓由来心臓幹細胞を用いた心筋再生治療の第1相試験を実施計画中である。また、本学の関連施設が中心となって実施したKYOTO HEART試験の結果が³、ヨーロッパ心臓病学会のホットラインセッションで昨年発表された。本稿では、循環器疾患をめぐる最近の話題について、現在、私たちが実施している世界トップレベルの診療内容を含めて概説したい。

キーワード：薬剤溶出性ステント、心臓再同期療法、心筋再生治療、KYOTO HEART Study.

Abstract

Recent developments in medical technology have also led to significant advances in diagnosis and therapy in the field of cardiology. Drug-eluting stent is a coronary stent placed into narrowed coronary arteries, and slowly releases a drug to inhibit cell proliferation after arterial injury thereby lowering the incidence of restenosis. It is therefore established as an essential device during percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) procedure. Moreover, catheter ablation, which removes a faulty electrical pathway from the heart developing cardiac arrhythmia such as arterial fibrillation, arterial flutter, supraventricular tachycardia, has been widely performed by electrophysiologist (a specially trained cardiologist), leading to the significant alterations in the therapeutic strategy for arrhythmia. Cardiac resynchronization therapy (CRT) is also an innovative new therapy that can relieve congestive heart

failure symptoms by improving the coordination of the heart contractions. This device is expected to be as “bridging therapy” for patients with severe congestive heart failure who are needed for ventricular assist devices and/or heart implantation. Finally, we present the latest clinical advances in cardiac regenerative therapy, in which we have been energetically engaged over the last decade. In this review, we summarized the recent advances in the field of cardiology and we believe that these novel developments of device therapies and medical treatments improve the clinical outcome in patients with cardiovascular diseases.

Key Words: Drug eluting stent, Cardiac resynchronization therapy, Cardiac regenerative therapy, KYOTO HEART Study.

はじめに

世界でも類を見ない人口の高齢化が進む日本では、罹患構成比の変化に伴って循環器疾患に対する予防・診断・治療の重要性は今後益々高まると予想される。日進月歩の技術レベルを維持・発展させると共に、こうした社会構造の大きな変化にも対応可能な診療システムの構築が強く望まれている。本稿では、循環器疾患をめぐる最近の話題について、私たちの教室が中心となって実施している世界トップレベルの診療システムを含めて概説したい。

不整脈治療の最近の話題

不整脈診療におけるこの10年間の変革は、1990年代に目覚ましい発展を遂げた冠動脈疾患に対する経皮的冠動脈形成術に匹敵すると思われる。その特徴は、1) 新たな抗不整脈薬の臨床応用とその適応の変遷、2) カテーテルアブレーションの技術進歩とその普及、3) 埋め込み型デバイス（ペースメーカーおよび埋め込み型除細動器）の技術革新の三点に要約できる。これまでの不整脈診療では、「不整脈の出現を極力抑えて洞調律を維持することが生命予後改善をもたらす」と信じられてきた。しかし、大規模臨床試験の結果や侵襲的治療のストラテジーの多様化に伴って、不整脈治療の目的は必ずしも不整脈の完全抑制ではなく、多少の不整脈が残存していてもQOLの改善、長期予後の改善にその軸足を移してきている。すなわち、1) 致死的な不整脈を持つ症例に対しては、積極的に埋め込み型除細動器の適応を検討する。

2) 患者のQOLを損なう不整脈(頻拍発作など)に対しては、根治的なアブレーション治療の適応を積極的に検討する。3) 抗不整脈薬の使用に対しては、自覚症状や基礎心疾患の有無、薬剤の催不整脈作用を考慮しながらその適応について慎重に検討する。特に、今やcommon diseaseとなった心房細動の治療については、治療ガイドラインが2008年に発表され標準治療についての基準が明記された。

治療デバイスの技術革新が著しいカテーテルアブレーションの分野では、現在その適応が急速に拡大している。初期にはWPW症候群が適応であったが、その後、心房粗動、房室結節リエントリー性頻拍、心室頻拍、そして心房頻拍へとその適応は順次拡大した。1998年には、発作性心房細動に対しても有用性が認められるようになった。さらに、電極カテーテルやアブレーションカテーテル(クーリングカテーテルの導入)の技術進歩、不整脈マッピングに用いる画像構築機器(CARTOシステム、Ensiteシステム)の充実により、これまで難渋していた複雑な不整脈の治療も可能になってきた。今や不整脈診療は、広い意味であらゆる頻脈性、徐脈性不整脈に対して治療を行えるようになったといえる。当院でも、CARTO XP、Ensite NAVIXの両機器を取り揃え、最新のマッピングシステムを駆使した最先端治療を行っている(図1)。関連病院をはじめ多くの施設からの不整脈治療に関する紹介患者数は年々増加し、平成21年度のアブレーション実施件数は約90症例に到達した。今後も不整脈診療の中核病院として、その役割を果たしていきたいと考えている。

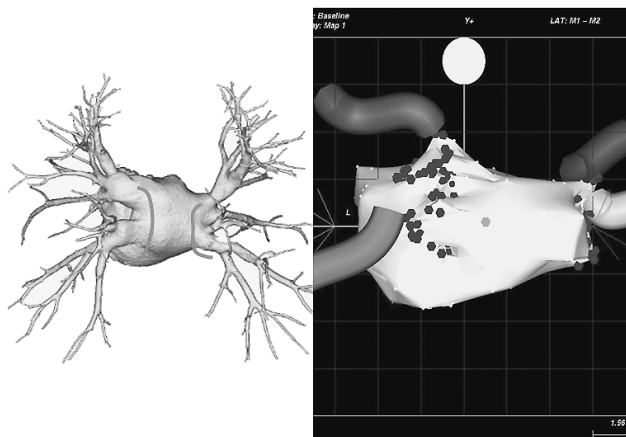


図1 慢性心房細動に対するアブレーション治療
50歳男性 2004年から発作性心房細動, 2006年に慢性化し, 2008年, 当院で肺静脈隔離術を行い, 以後, 洞調律維持している。
図左: 造影CTでの左房3D, 図右: 肺静脈周囲を焼灼。

心不全治療

(CRT: 心臓再同期療法) の最近の話題

心不全の治療は, β 遮断薬やレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬をはじめとした非侵襲的薬物療法と, 心臓移植や人工心臓植え込み術などの侵襲的治療法に大きく分類される。しかしながら, 薬物療法の効果が十分期待できない心不全患者に対する侵襲的治療の実施は, ドナー不足や体内植え込み型人工心臓の使用が限られているため, 両者の間を橋渡しする治療法の開発が切望されてきた。

近年, 心筋障害の進行に伴って左脚ブロックが出現し, 心電図上でのQRS幅拡大が心不全の予後と密接に関連していることが明らかとなった。心電図QRS幅は左室中隔側から外側への興奮伝導時間を反映し, この幅が拡大している症例では左室内部での興奮タイミングの早い部位と遅い部位の時間差が大きくなり, 局所ごとの収縮拡張時相が一致しなくなる。この場合, 図2上段に示すように収縮期にも一部拡張したり, 拡張期にも矢印のようにまだ一部収縮している状況が生じる。このため収縮効率が低下し, 実際の収縮力以上に心拍出量が低下する。そこで右心房から冠静脈洞を経て左室外側

に接するリードと, 通常右室中隔 (左室中隔側) に留置したリードを用いて同時ペーシングすると, 左室全体の収縮拡張時相が同期することで心拍出の効率が回復する。また右室左室間や心房心室間のタイミングを調整することも可能である (図3)。この結果, 図2下段のように収縮拡張時相が一致し, 心機能評価指標である6分間歩行距離やNYHA心機能分類が改善する。心不全入院や死亡率が減少することも大規模臨床試験において証明されている。現在の問題点は, こうした心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy = CRT) に対して効果を示す患者 (responder) と示さない患者 (non-responder) が存在することである。CRTの実施前に non-responder を識別する診断方法は, 最新の心エコー図法を用いた解析が報告されているものの今後の検討課題である。

心臓超音波検査の最近の話題

近年の技術革新により, リアルタイム3D心エコー図が日常臨床現場で使用可能となった。さらに, 私たちが使用するVivid E9では, 1心拍毎にフルボリューム3Dデータを収集することにより, 従来の心電図同期データ収集では適用が困難であった心房細動例への3Dエコーの適

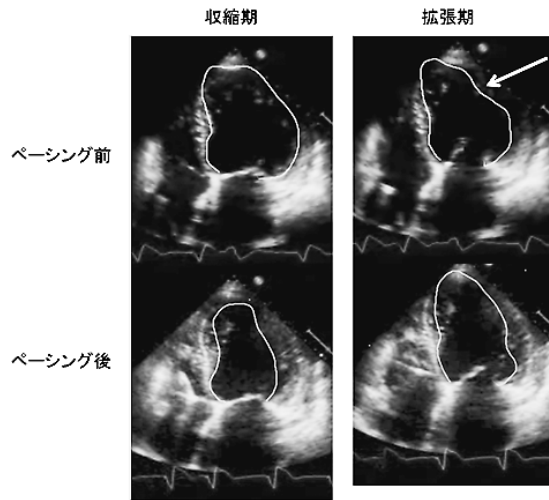


図2 心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy=CRT) 前後における心エコー図
矢印は拡張期にもかかわらず、収縮している左室側壁を示している。

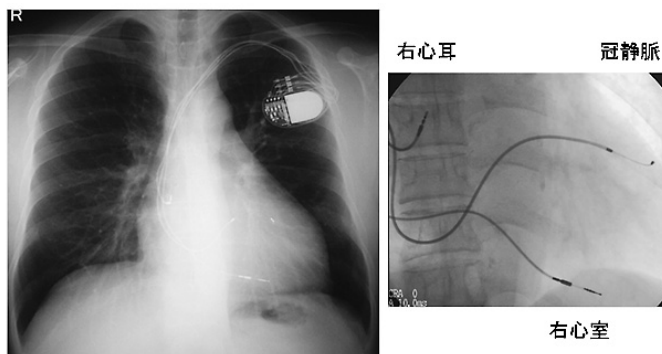


図3 心臓再同期療法 (Cardiac Resynchronization Therapy=CRT) 時のリード留置部
右心房から冠静脈洞を経て左室外側に接するリード、通常右室中隔(左室中隔側)に留置したリードおよび右室耳に留置したリード。

応も可能である。現在当科では、GEヘルスケア社製 Vivid E9, Vivid 7, そしてフィリップスエレクトロニクス社製 iE33 の3台の循環器専用超音波装置を使用し、心エコー図検査を実施している。また各社の超音波画像解析装置である EchoPAC, QLAB も搭載しており、組織ドプラや3次元 (3D) イメージング等の高度な画像解析も可能である。

また、フィリップス社のリアルタイム 3D 経食道心エコー図は、従来の2次元エコー図では観察が不可能な僧帽弁の正面方向からのイメージング、いわゆる Surgeon's view を、良好な画像分解能で描出することができる。特に僧帽弁疾患の心臓手術前の評価には有用であり、当科でも僧帽弁疾患の術前評価には 3D 経食道心エコー図を用いて評価を行っている (図4)。

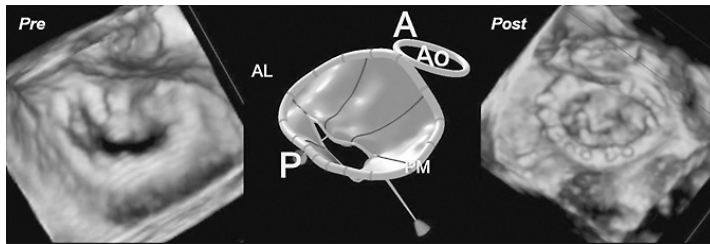


図4 虚血性僧帽弁逆流 僧帽弁形成術前後の3次元経食道心エコー図
 左：術前 Surgeon's view, 中：術前僧帽弁モデル
 右：術後 Surgeon's view いずれも収縮中期像

2008年度は経胸壁心エコー検査数が3176件、経食道心エコー検査数が36件であったが、2009年4月～12月はそれぞれ2095件、75件と検査数も増加している。今年度からは検査時間も拡大し、新たに薬物を中心とした負荷心エコーも開始する予定であり、さらなる検査数の増加が見込まれる。一方、昨年からは新たに、画像ファイリング、さらにネットワークを通じた電子カルテ端末への画像配信システムを運用しており、臨床業務の効率化およびその質の向上に努めている。

当科では前述のように3Dエコーを用いた心エコー検査を積極的に行っており、現在それらのデータを利用して左室心筋重量および左房機能の解析を進めている。研修医、専攻医の教育を主たる目的とした心エコー図カンファレンスも毎週行っており、昨年度からは毎月、主に超音波技師を講師とした循環器領域のエコー図検査の基本的な手技や知識に関する講義も行っている。昨今の循環器臨床においては、経皮的冠動脈形成術に代表される侵襲的手技の習得に関心が向きやすいが、若い医師が幅広い循環器病学の知識を習得するためには、心エコー図法の正しい技術を習得し、その結果をもとに診断・治療方針を立て、さらには治療の効果を自ら評価するトレーニングを辛抱強く繰り返すことが極めて重要である。そのために、当科では常に最新の技術を用いて検査の質を維持し、心エコー図を利用した臨床研究を継続していきたいと考えている。

冠動脈インターベンションの最近の話題

冠動脈インターベンション (PCI: percutaneous coronary intervention) による冠動脈血行再建は現在の冠動脈疾患治療の中で最も大きな位置を占めている。PCI領域における最近の大きな進歩は、薬剤溶出性ステント (従来のステントに薬剤が塗布されているもの) の出現である。日本では2004年に初めて薬剤溶出性ステントが承認されたが、その使用によりPCI後の再狭窄が劇的に減少した。2010年2月現在、本邦では4種類の薬剤溶出性ステントが使用可能であり、各々のステントの特性を生かした使い分けが行われている。

冠動脈疾患は、急性心筋梗塞に代表される「急性冠症候群」と安定狭心症に代表される「慢性冠動脈疾患」に大別される。前者は不安定な粥腫の破綻により血栓形成が生じ、急激に冠動脈の閉塞を来す症候群である。後者は安定した動脈硬化病変による狭窄により心筋虚血が発生する症候群である。急性冠症候群とりわけ急性心筋梗塞の発症早期においては、冠動脈が閉塞してから時間依存性に心筋壊死領域は拡大し生命予後が悪化する。発症後1分でも早く良好な再灌流を得ることは、独立した予後規定因子である。すなわち、PCIによる緊急冠動脈血行再建は他のあらゆる治療法と比べても、最も生命予後を改善させる治療法であることが明らかになっている。現在、当院循環器・腎臓内科では

365日24時間、いつでも緊急PCIの実施が可能な診療体制を確立している。さらに診療所等との密接な連携のための胸痛ホットライン（080-1400-0966：担当 中村）を設置しており、診療病棟内には高度心臓血管センターを併設している。また教室と関連のある18病院と協力して、全ての急性心筋梗塞症例を登録するレジストリを2000年から構築している。これまで予後規定因子などの疫学的な解析を実施してきたが、今後はリスク層別化による治療方針の選択により、生命予後改善につながることを明らかにしたいと考えている。

一方、慢性冠動脈疾患に対するPCIの実施においては、薬物療法や冠動脈バイパス術（CABG）による治療効果も十分検討した上で決定する必要がある。「症状改善」および「生命予後改善」の二つの観点から、どの治療法が最も優れているかを検討し、PCI/CABGの実施に伴うリスクも勘案して最終的な治療方法を決定する。エビデンスに基づく至適薬物療法（OMT: optimal medical therapy）の厳格な遂行が生命予後改善にとって最も重要なことであり、PCI/CABGの実施はOMTの効果をさらに増強させるものであるが、決してOMTにとって代わるものではない。慢性冠動脈疾患に対しては、適応を厳密に検討し「説明責任の果たせる」PCIを行うべきであると考えている。最近では比較的虚血の範囲が狭く症状が軽度な場合、PCIはOMTと比べて生命予後を改善しないという報告が多い。逆に、生命予後の改善を目的としたPCIは、CABGによる血行再建が適応となる病変（一般的には左前下行枝近位部病変、2枝以上の病変または左主幹部病変など）を対象に実施されるべきであるとも言える。したがって、薬剤溶出性ステントや最近の臨床試験の治療成績から、慢性冠動脈疾患に対するPCIは、左主幹部病変や多枝疾患、慢性完全閉塞病変などのより複雑で難易度の高い病変を対象とする機会が増加している。

PCIにおける再狭窄は、長年、克服すべき最大の問題であったが、薬剤溶出性ステントの出現により再狭窄率は著しく減少した。その結

果、我々循環器科医は再狭窄という桎梏から解放されることで、生命予後改善というもう一つの視点からPCIという治療法を見つめ直す機会を得た。薬剤溶出性ステントの功績は、再狭窄の抑制そのものに加えて、我々に冠動脈再建の目的を改めて考えさせてくれたところにあるとも言える。

高血圧大規模臨床試験の最近の話題

本邦における高血圧患者は推定4000万人であり、人口の高齢化に伴って今後さらに増加することが予想されている。高血圧治療の目的は、高血圧による心血管病の発症、進展、再発を抑制して死亡を減少させることであるが、近年、代謝異常を病態基盤とした高血圧患者の増加が注目されている。糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病などを合併した高血圧の病態生理には、レニン・アンジオテンシン系（RAS）が重要な役割を果たしており、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン（JSH2009）においても、RAS阻害薬の積極的適応が示されている（図5）。こうした背景のもと、本邦でのエビデンス構築に向けて、私どもと教室関連施設が中心となってアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を用いた3000人規模の大規模臨床試験（KYOTO HEART Study: KHS）を実施し、2009年9月、欧州心臓病学会（European Society of Cardiology: ESC）のホットラインセッションにおいてその結果を発表する機会に恵まれた¹⁾。

KHSの対象患者は、中等から高リスク高血圧患者であり、試験デザインはPROBE法（前向き・無作為化・オープン・エンドポイント非開示）を採用した。年齢・性別・既往症などの背景因子を調整後、ARBであるバルサルタン追加投与群（バルサルタン群：1,517例）とARBを含まない標準降圧治療群（非ARB群：1,514例）の2群に無作為割り付けした。追跡期間の中央値は3.27年であり、平均血圧値は両群とも試験開始時157/88 mmHgから終了時133/76 mmHgまで同等に低下した。一次エンドポイントである、脳卒中・急性心筋梗塞・狭心症・心不全入院・透析導入等の複合心血管系イベントの発症

	Ca拮抗薬	ARB/ACE阻害薬	利尿薬	β 遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		●*1	●	●*1
心房細動(予防)		●		
頻脈	●*2			●
狭心症	●			●*3
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿		●		
腎不全		●	●*4	
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS*5		●		
高齢者	●*6	●	●	

*1 少量から開始し、注意深く漸増する *2 非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬 *3 冠脈縮性狭心症には注意
*4 ループ利尿薬 *5 メタボリックシンドローム *6 ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2009より引用

図5 主要降圧薬の積極的適応

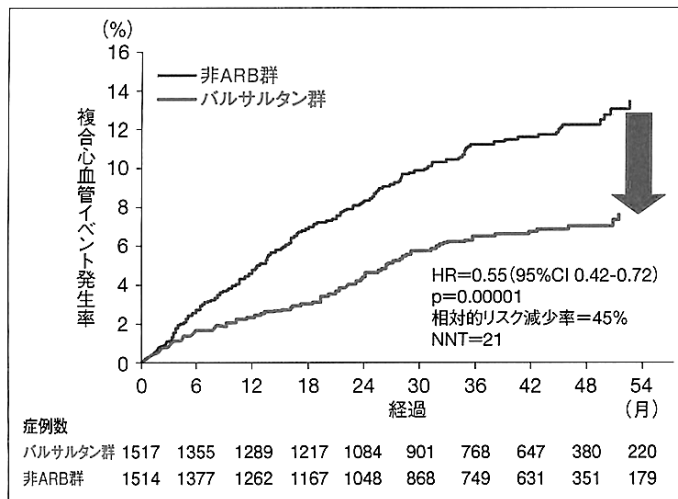
率は、非ARB群の155例(10.2%)に対し、バルサルタン群は83例(5.5%)であり、有意に少なかった(ハザード比[RR] 0.55, 95%信頼区間[CI] 0.42~0.72, $P=0.00001$) (図6)。特に脳卒中および狭心症の発症はバルサルタン群で有意に少なかった。本試験の結果は、今後、日本の高血圧治療ガイドラインにも大きな影響を与えることが予想され、私どもの教室および教室関連施設にとって気の引き締まる思いである。本邦における質の高いエビデンスの構築と、京都から世界への情報発信を今後さらに発展させていきたい。

再生医療の最近の話題

私たちが基礎研究、臨床応用を積極的に進めてきた再生医療は、閉塞性動脈硬化症やバージャー病に罹患した患者の骨髄細胞や末梢血細胞を用いた血管再生治療の実現へと発展し、現在、世界中に普及しつつある。現在当科では、厚生労働省の先進医療の認可のもと、国内トップの症例数(年間約40例)を誇り、閉塞性動脈

硬化症で60-70%、バージャー病で90%の血流改善効果を認めており、その安全性および有効性は多くの臨床研究およびメタ解析から広く支持されている²⁾ (図7)。

さらに私たちは心筋再生にも取り組み、ヒト心臓幹細胞の単離・同定に成功した。細胞移植による心筋再生療法の有効性を大型動物を用いて確認し得た結果、昨年9月には厚生労働省ヒト幹細胞審議会の許可を取得した。現在、重症虚血性心不全に対する心筋再生医療がまさに始まろうとしている。以前は、増殖・再生しないと考えられていた心筋も、頻度は低いものの再生しており、心臓内における幹細胞の存在が報告されている。私たちも、浮遊培養下での細胞塊形成を指標とした増殖能評価方法を用い、単一細胞から増殖する心筋幹細胞クローンの単離にマウスのみならずヒトにおいても成功した。この心筋幹細胞をマウス心筋梗塞モデルに移植することにより、心機能が改善することを確認した。さらにこの細胞の増殖・生存にはbasic fibroblast growth factor (bFGF) が重要である



Sawada T et al. Eur Heart J 2009 ; 30 : 2461-2469

図6 一次エンドポイントのカプラン・マイヤー曲線

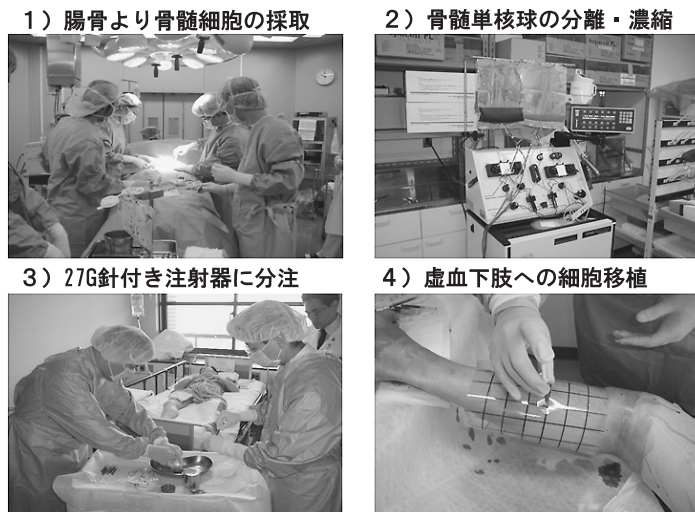


図7 閉塞性動脈硬化症患者の骨髓細胞を用いた血管再生治療

ことを見出している。そこで、臨床応用を前提にブタ心筋梗塞慢性期モデルを用いて、ヒト心筋幹細胞移植とbFGFを徐放する生体吸収性ゼラチンシートの併用がヒト心筋幹細胞移植の増殖・定着を促進し、治療効果を促進させるかどうか検討した。このハイブリット療法は、bFGF徐放生体吸収性ゼラチンシート単独、あ

るいは骨髓由来間葉系幹細胞移植に比べて有意に心機能を改善させた³⁾。これらの結果をもとに、昨年9月には、厚生労働省ヒト幹細胞審議会により臨床研究の実施を許可され、現在、対象患者のリクルート中である(図8)。

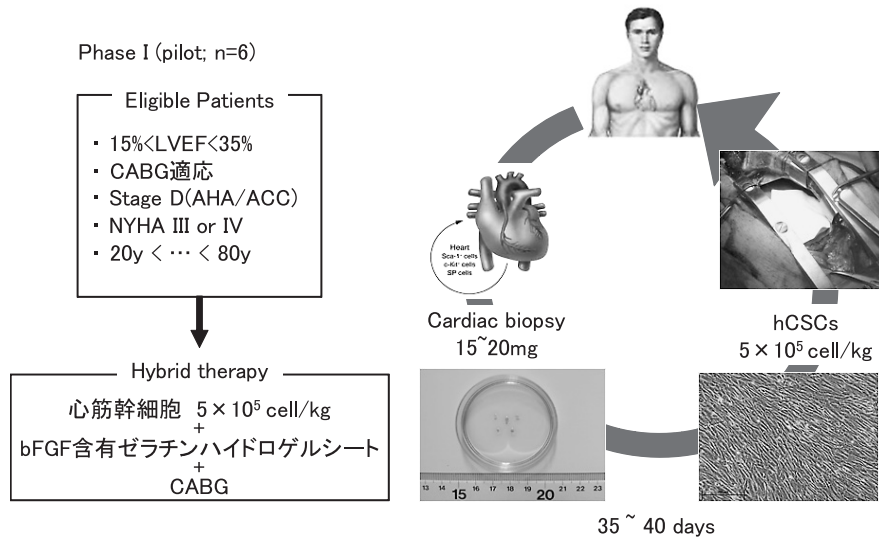


図8 重症虚血性心不全に対するヒト心筋幹細胞を用いた心筋再生医療

おわりに

循環器疾患における最近の話題について、私たちの教室で実際に実施している内容を中心に概説した。私たちは循環器科医として基礎研究から新たな知見を見出し、臨床応用を前提とし

た洗練された臨床研究を通じて、実際の治療に発展させるというトランスレーショナルリサーチに重点を置いている。こうした私たちの取り組みが患者さんの利益に少しでも役立ち、循環器疾患の新たな治療方法の発展に繋がれば幸いである。

文 献

- 1) Sawada T, Yamada H, Dahlöf B and Matsubara H for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30:2461-2469.
- 2) Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuda Y, Ito M, Saito Y, Uemura S, Suzuki H, Fukumoto S, Yamamoto Y, Onodera R, Teramukai S, Fukushima M, and Matsubara H. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J* 2008; 156:1010-1018.
- 3) Takehara N, Tsutsumi Y, Tateishi K, Ogata T, Tanaka H, Ueyama T, Takahashi T, Takamatsu T, Fukushima M, Komeda M, Yamagishi M, Yaku H, Tabata Y, Matsubara H, and Oh H. Controlled Delivery of Basic Fibroblast Growth Factor Promotes Human Cardiosphere-Derived Cell Engraftment to Enhance Cardiac Repair for Chronic Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1858-1865.

著者プロフィール



松原 弘明 Hiroaki Matsubara

所属・職 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学 教授

略 歴 1982年 関西医科大学卒業

1985～1987年 国立循環器病センター心臓内科 医員

1989年 米国ハーバード大学医学部内科（循環器内科）

1998年 関西医科大学第二内科・心血管病センター 助教授

2003年4月～ 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学 教授

2003年9月～ 京都大学医学部探索医療センター 客員教授

「重症心不全への細胞移植プロジェクトリーダー」

2009年4月 文部科学大臣賞 科学技術大賞「血管再生医療の開発」

2009年6月 京都府知事賞

2009年9月 京都新聞大賞 文化学術賞

専門分野：循環器内科学，高血圧学，再生医療学

最近興味のあること：大学アメリカンフットボール選手権をフジテレビで見ること

- 主な業績：1. Ikeda K, Nakano R, Uraoka M, Nakagawa Y, Koide M, Katsume A, Minamino K, Yamada E, Yamada H, Quertermous T, Matsubara H. Identification of ARIA regulating endothelial apoptosis and angiogenesis by modulating proteasomal degradation of cIAP-1 and cIAP-2. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(20): 8227-32.
2. Tsubakimoto Y, Yamada H, Yokoi H, Kishida S, Takata H, Kawahito H, Matsui A, Urao N, Nozawa Y, Hirai H, Imanishi J, Ashihara E, Maekawa T, Takahashi T, Okigaki M, Matsubara H. Bone marrow angiotensin AT1 receptor regulates differentiation of monocyte lineage progenitors from hematopoietic stem cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009 Oct; 29(10): 1529-36.
3. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. Eur Heart J 2009 Oct; 30(20): 2461-9.
4. Honsho S, Nishikawa S, Amano K, Zen K, Adachi Y, Kishita E, Matsui A, Katsume A, Yamaguchi S, Nishikawa K, Isoda K, Riches DW, Matoba S, Okigaki M, Matsubara H. Pressure-mediated hypertrophy and mechanical stretch induces IL-1 release and subsequent IGF-1 generation to maintain compensative hypertrophy by affecting Akt and JNK pathways. Circ Res. 2009 Nov 20; 105(11): 1149-58.